

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AUROVALS 40 mg Film Kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Valsartan 40 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 24.00 mg

Sodyum lauril sülfat 1.875 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet.

Bir tarafı 'I' ve diğer tarafı 7 ve 3'ü ayıran çentik çizgisiyle '73' oymalı, sarı renkli, oval, konik kenarlı, bikonveks, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon tedavisi.

Kalp yetersizliği (NYHA sınıf II, III ve IV).

Diüretikler, dijital ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ya da beta-blokörler gibi (son ikisi birlikte olmaksızın); kalp yetersizliğinin standart tedavisini alan hastalarda kullanılabilir; bu standart tedavilerin hepsinin birden uygulanması zorunlu değildir.

Miyokard infarktüsü sonrası

Miyokard infarktüsünden sonra sol ventrikül yetmezliğine ait belirtiler, semptomlar veya radyolojik kamtlar ve/veya sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gelişen, klinik bakımdan stabil hastaların yaşam süresinin uzatılmasında kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlar uygulanır.

Hipertansiyon

Önerilen AUROVALS dozu, hastanın ırkına, yaşına ve cinsiyetine bakılmaksızın günde 1 defa 80 mg veya 160 mg'dır. AUROVALS tedavisinde önerilen başlangıç dozu, günde 2 defa 40 mg'dır. Daha sonra bu doz, hasta tolere ettiği sürece günde 2 defa 80 mg ve günde 2 defa 160 mg'a (en yüksek doza) yükseltilmelidir. Bu sırada, birlikte kullanılan diüretik dozunun azaltılması düşünülmelidir. Klinik çalışmalarda verilmiş olan en yüksek doz, bölünmüş dozlarda günde 320 mg'dır. Antihipertansif etki, 2 hafta içerisinde kendini gösterir ve 4 hafta sonra en yüksek düzeye varır. Kan basıncı yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda günlük AUROVALS dozu 320 mg'a yükseltilebilir veya bir diüretik ilave edilebilir. Tedaviye diüretik olarak hidroklorotiazid eklendiğinde kan basıncı daha fazla düşecektir.

AUROVALS ayrıca diğer antihipertansif ajanlar ile birlikte kullanılabilir.

Kalp yetmezliği

AUROVALS tedavisinde önerilen başlangıç dozu, günde 2 defa 40 mg'dır. Daha sonra bu doz, hasta tolere ettiği sürece günde 2 defa 80 mg ve günde 2 defa 160 mg'a (en yüksek doza) en az 2 hafta aralarla yükseltilmelidir. Bu sırada, birlikte kullanılan diüretik dozunun azaltılması düşünülmelidir. Klinik çalışmalarda verilmiş olan en yüksek doz, bölünmüş dozlarda günde 320 mg'dır.

Kalp yetmezliği olan hastaların değerlendirmesi her zaman böbrek fonksiyonu değerlendirmesini de kapsamalıdır.

Miyokard infarktüsü sonrası

Tedaviye klinik olarak stabil hastalarda, infarktüs gelişmesinden 12 saat sonra gibi erken bir dönemde başlanabilir. Başlangıçta günde 2 defa 20 mg olan valsartan dozu, sonraki birkaç hafta içerisinde günde 2 defa 40 miligrama, günde 2 defa 80 miligrama ve daha sonra da günde 2 defa 160 miligrama yükseltilmelidir. Başlangıç dozu, 40 miligramdır.

Hedef alınan maksimum doz günde 2 defa 160 miligramdır. Genel olarak, hastaların tedaviye başladıktan sonra günde 2 defa 80 miligram doz seviyesine 2 haftaya kadar ulaşması ve hedef alınan maksimum doza 3 aya kadar ulaşılması önerilir. Hastanın valsartan titrasyonu sırasında tolere etme derecesi temel alınmalıdır. Semptomatik hipotansiyon veya böbrek fonksiyon bozukluğu gelişecek olursa, dozun azaltılması düşünülmelidir.

Valsartan, miyokard infarktüsünden sonra kullanılan diğer ilaçlarla; örneğin trombolitikler, asetilsalisilik asit, beta blokörler ve statinler ile birlikte kullanılabilir.

Miyokard enfarktüs sonrasındaki hastaların değerlendirmesi daima renal fonksiyon değerlendirmesini de içermelidir.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir. Yemekten bağımsız olarak su ile birlikte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Kreatinin klerensi >10 ml/dk olan hastalarda dozaj ayarlanmasına ihtiyaç yoktur(bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2.).

Karaciğer yetmezliği: Şiddetli karaciğer yetmezliği, safra sirozu ve kolestazi bulunan

hastalarda valsartan kullanımını kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4. ve 5.2). Kolestazın eşlik etmediği hafif-orta şiddette karaciğer yetersizliği olan hastalarda doz, 80 mg'ı aşmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon: AUROVALS'in çocuklardaki ve gençlerdeki (18 yaşın altındaki) emniyeti ve etkinliği, henüz belirlenmemiştir. 18 yaşın altındaki kişilerde kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon: 65 yaş veya üzerindeki hastalarda, valsartanın etkinliği ve güvenliğinde bir fark gözlenmemiştir. Ancak bu popülasyonda, tedavide daha fazla hassasiyet gösterilmesi göz ardı edilmemelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Valsartana veya AUROVALS'in yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Şiddetli karaciğer yetmezliği, safra sirozu ve kolestazda .

Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR < 60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Gebelik (Bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hiperkalemi

Potasyum takviyelerinin, potasyum tutucu diüretiklerin, potasyum içeren yapay tuzların veya potasyum düzeylerini artıran diğer ajanların (heparin vs.) AUROVALS ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Potasyumunun uygun aralıklarla izlenmesi önerilir.

Sodyum ve/veya hacim açığı olan hastalar

İleri derecede sodyum açığı ve/veya hacim açığı olan hastalarda, örneğin yüksek doz diüretik kullananlarda, AUROVALS tedavisi başlanmasından sonra seyrek vakalarda semptomatik hipotansiyon gelişebilir. Bu nedenle de AUROVALS tedavisine başlanmadan önce, örneğin kullanılan diüretik dozu azaltılarak, sodyum ve/veya hacim açığı düzeltilmelidir.

Hipotansiyon gelişecek olursa hasta sırtüstü yatırılmalı ve gerekirse intravenöz serum fizyolojik infüzyonu uygulanmalıdır. Kan basıncı stabilize olduktan sonra, AUROVALS tedavisine devam edilebilir.

Böbrek arter stenozu

Tek yanlı böbrek arter stenozuna bağlı renovasküler hipertansiyon gelişmiş olan 12 hastada kısa süreli AUROVALS tedavisi böbrek hemodinamiğinde, serum kreatinin düzeyinde veya kan üre azotunda (BUN) anlamlı değişikliklere neden olmamıştır. Ancak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen diğer ilaçlar, tek ya da iki yanlı renal arter stenozu olan hastalarda, kan üre ve serum kreatinin düzeylerini yükseltebildiğinden, bir güvenlik önlemi olarak her iki parametrenin izlenmesi önerilir.

Her iki böbrek arterinde stenoz mevcut olan hastalarda ya da tek böbreği olup bu böbrek arterinde stenoz gelişmiş olan, hastalarda AUROVALS'in güvenli bir şekilde kullanılabileceği gösterilmemiştir.

Böbrek transplantasyonu

Yakın zamanda böbrek transplantasyonu yapılmış olan hastalarda AUROVALS'in güvenli kullanımı ile ilgili olarak herhangi bir deneyim mevcut değildir.

Primer hiperaldosteronizm

Primer hiperaldosteronizmi olan hastalar, renin-anjiyotensin sistemlerinin aktif durumda olmaması nedeniyle, AUROVALS ile tedavi edilmemelidir.

Aortik ve mitral kapakçık stenozu, hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati

Diğer tüm vazodilatatörlerde olduğu gibi, aortik ve mitral kapakçık stenozu ya da hipertrofik obstrüktif kardiyomyopatisi (HOCM) olan hastalarda özel dikkat gerekmektedir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu

Kreatinin klerensi <10 ml/dak olan hastalarda güvenli kullanımına ilişkin halihazırda deneyim bulunmamaktadır, bu nedenle bu hastalarda valtarsan dikkatli kullanılmalıdır. Kreatinin klerensi >10 ml/dak olan hastalarda doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.2. ve 5.2. Farmakokinetik özellikler). Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Bununla birlikte ağır vakalarda (kreatinin klerensi < 10 ml/dak.) bilgi mevcut değildir ve bu nedenle dikkatli olunması önerilir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Hafif ve orta karaciğer yetmezliği olan hastalar dikkatle takip edilmelidir. Valsartanın çoğunluğu değişmemiş olarak safra yoluyla uzaklaştırılır ve safra yolu obstrüksiyonu olan hastalarda, valsartan klerensinin azaldığı gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler). Bu hastalarda valsartan kullanılırken özellikle dikkatli olmak gerekir.

Kalp yetmezliği / Miyokard infarktüsü sonrası

Kaptopril ve valsartan kombinasyonu ilave bir fayda sağlamamıştır, aksine tek başına kullanımlarına kıyasla advers olay riski artmıştır (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle valsartanın bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü ile kombinasyonu önerilmemektedir. Kalp yetmezliği olan veya miyokard infarktüsü sonrasındaki hastalara AUROVALS kullanılması çoğu zaman kan basıncının bir miktar azalmasıyla sonuçlanır ama dozajla ilgili talimat izlendiği sürece AUROVALS tedavisine semptomatik hipotansiyonun devam etmesi nedeniyle son vermek, genellikle gerekli değildir.

Kalp yetmezliği olan veya miyokard infarktüsü sonrasındaki hastalarda tedaviye başlanırken, ihtiyatlı olmak gerekir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) inhibisyonu nedeniyle, duyarlı bireylerde böbrek fonksiyon değişiklikleri beklenebilir. Böbrek fonksiyonu, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivitesine bağlı olabilen, şiddetli kalp yetmezliği gibi durumlarda anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör antagonistlerinin kullanılmasına oligüri ve/veya ilerleyici azotemi ve

(seyrek olarak) akut böbrek yetmezliği ve/veya ölüm eşlik etmiştir. Kalp yetmezliği olan veya miyokard infarktüsü sonrasındaki hastaların değerlendirilmesi sırasında böbrek fonksiyonu da mutlaka değerlendirilmelidir.

Kalp yetmezliği olan hastalarda ADE inhibitörleri, beta blokör ve valsartanın üçlü kombinasyonu ilave klinik yarar sağlamamıştır. Kombinasyon advers olay riskini artırmaktadır. Bu nedenle önerilmez (Bkz. Bölüm 5.1. Farmakodinamik özellikler).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı

RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ARB ya da ADE inhibitörlerinin aliskiren ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ARB'ler ya da ADE inhibitörleri ile beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ($GFR < 60 \text{ ml/dak}/1.73 \text{ m}^2$) olan hastalarda kontrendikedir (bkz.Bölüm 4.3).

Anjiyödem öyküsü

Solunum yolunun tıkanmasına neden olacak şekilde larinks ve glottisin şişmesi ve/veya yüzde, dudaklarda, farinkste ve/veya dilde şişme dahil olmak üzere, valsartanla tedavi edilen hastalarda anjiyödem bildirilmiştir; bu hastalardan bazılarında ADE inhibitörleri de dahil olmak üzere başka ilaçlarla da anjiyödem meydana gelmiştir. Anjiyödem meydana gelen hastalarda AUROVALS derhal kesilmeli ve tekrar uygulanmamalıdır.

Gebelik

Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri (AIIRA'lar) gebelik sırasında başlatılmamalıdır. Gebe kalmayı planlayan kadınlar, gebelikte kullanım açısından kanıtlanmış güvenilirlik profiline sahip alternatif anti-hipertansif tedavilere geçirilmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde, AIIRA'lar ile tedaviye derhal son verilmeli ve uygun ise alternatif bir tedavi başlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6).

Laktoz

İçeriğinde laktoz vardır. Bu nedenle galaktoz intoleransı, özel laktaz eksikliği formu (Lapp lactase deficiency) veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu gibi nadir kalıtsal problemleri olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Sodyum

Her tablet 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aliskiren ile birlikte kullanım:

ARB ya da ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ($GFR < 60 \text{ ml/dak}/1.73 \text{ m}^2$) olan hastalarda kontrendikedir (bkz.Bölüm 4.3 ve 4.4).

Potasyum: Spironolakton, triamteren, amilorid gibi potasyum tutucu diüretiklerin, potasyum desteklerinin veya potasyum içeren yapay sofra tuzlarının birlikte kullanılması, serum potasyumunda artışlara ve kalp yetersizliği olan hastalarda serum kreatininde yükselmeye neden olabilir. Bunların valsartanla birlikte kullanılmasının gerekli olduğu düşünüldüğünde

dikkatli olunmalıdır. Eş zamanlı ilaç kullanımı gerekli görülürse, serum potasyum düzeyinin izlenmesi tavsiye edilir.

Lityum: ADE inhibitörleriyle birlikte kullanımı sırasında serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşümlü artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Valsartan ve lityumun birlikte kullanımına dair deneyim olmasa da bu kombinasyon önerilmez. Eğer birlikte kullanımları gerekirse serum lityum düzeylerinin dikkatlice takip edilmesi önerilir.

Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) (seçici COX-2 inhibitörlerini, asetil salisilik asit > 3 g/gün'ü içeren) ve seçici olmayan NSAİİ'lerin valsartan ile birarada kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Anjiyotensin II antagonistleri NSAİİ'lerle eş zamanlı verildiğinde, antihipertansif etkide azalma ortaya çıkabilir.

Buna ilaveten anjiyotensin II antagonistleri ve NSAİİ'lerin bir arada kullanılması böbrek fonksiyonunun kötüleşme riskinde ve serum potasyum düzeyinde bir artışa yol açabilir. Bu nedenle, tedavinin başında böbrek fonksiyonunun izlenmesi ve hastada yeterli düzeyde hidrasyon sağlanması önerilir.

Taşıyıcılar: İnsan karaciğer dokusu ile yapılan bir in vitro çalışmadan elde edilen veriler, valsartanın hepatik alım taşıyıcısı OATP1B/OATP1B3 ve hepatik eflüks taşıyıcısı MRP2'nin bir substratı olduğunu göstermektedir. Alım taşıyıcısı inhibitörlerinin (rifampin, siklosporin gibi) veya eflüks taşıyıcısı inhibitörlerinin (ritonavir gibi) eş zamanlı olarak uygulanması sistemik valsartan maruziyetini artırabilir. Bu ilaçlarla birlikte tedavi başlangıcında ve sonlandırılmasında dikkatli olunmalıdır.

Yiyecekler ile birlikte alındığında, absorpsiyon oranı % 50 ve absorpsiyon miktan % 40 düşer. Bu azalmaya, terapötik etkide klinik önemi olan bir azalma eşlik etmez ve bu yüzden de AUROVALS, yemeklerde veya aç karnına alınabilir.

Diğer antihipertansif ilaçlar gibi, dong quai, ephedra, yohimbin, ginseng ve sarımsak preparatları ile birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır.

Klinik çalışmalarda valsartanla birlikte kullanımı incelenen ilaçlar arasında simetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometazin, hidroklorotiyazid, amlodipin ve glibenklamid yer almaktadır. Bu ilaçlarla valsartan klinik olarak anlamlı etkileşim göstermemiştir.

AUROVALS önemli ölçüde metabolize olmadığından, sitokrom P450 sisteminin metabolik indüksiyonu veya inhibisyonu şeklindeki klinik olarak önemli ilaç-ilaç etkileşimleri, valsartan ile beklenmez. Valsartanın metabolizasyonundan sorumlu olan enzim tanımlanmamıştır. Valsartan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmasına rağmen in vitro çalışmalarda, yine proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçlar olan diklofenak, furosemid ve varfarin gibi ilaçlarla bu düzeyde herhangi bir etkileşim görülmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Valsartanın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

RAAS üzerinde de doğrudan etkili diğer ilaçlarda olduğu gibi, AUROVALS gebe kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır. RAAS üzerinde etkili olan herhangi bir ilaç reçete eden sağlık profesyonelleri, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara bu ajanların gebelik sırasındaki potansiyel risklerini anlatmalıdır.

Bu nedenle valsartan kullanan doğurganlık çağındaki kadınlar, etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdırlar.

Gebelik dönemi

RAAS üzerine doğrudan etkili diğer ilaçlarda olduğu gibi AUROVALS gebelik sırasında (bkz. Bölüm 4.3) kullanılmamalıdır. Anjiyotensin II antagonistlerinin etki mekanizmasına bağlı olarak, fetus için oluşturacağı risk gözardı edilemez. Gebeliğin ikinci ve üçüncü dönemlerindeki kadınlarda kullanılan ADE inhibitörlerine *in utero* maruz kalan fetusun zarar gördüğü veya öldüğü bildirilmiştir. İstemeyerek valsartan kullanan gebe kadınlarda spontan düşük, oligohidramniyon ve yeni doğan renal bozukluğu bildirilmiştir. Bu nedenle, renin anjiyotensin-aldosteron sistemine (RAAS) doğrudan etkili olan diğer bütün ilaçlar gibi AUROVALS da, gebelik sırasında kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar). Tedavi sırasında gebelik tespit edilirse, AUROVALS kullanımına mümkün olan en kısa sürede son vermek gerekir.

Laktasyon dönemi

Valsartan insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, emziren sığırcılarda valsartanın sütle atıldığını göstermektedir. AUROVALS'in süt veren annelerde kullanılması önerilmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

AUROVALS'in insanlarda fertilite üzerindeki etkilerine dair bilgi yoktur. Sığırcılarda yapılan çalışmalarda valsartanın fertilite üzerinde herhangi bir etkisi gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 13 Klinik Dışı güvenlik verileri) (bkz. Bölüm 5.3.).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diğer antihipertansif ilaçlar gibi valsartan kullanılması sırasında da, araç ya da makine kullanırken dikkatli olunması önerilir. Zaman zaman başdönmesi, yorgunluk olabileceği unutulmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Hipertansiyonlu yetişkin hastalarda yapılan kontrollü klinik çalışmalarda advers reaksiyonların (ADR) genel insidansı, plasebo ile benzer ve valsartan farmakolojisi ile uyumludur. ADR insidansı dozla veya tedavi süresiyle alakalı görünmemektedir ve cinsiyet, yaş veya ırkla herhangi bir ilişki ortaya konmamıştır.

Klinik çalışmalardan, pazarlama sonrası deneyimden bildirilen advers reaksiyonlar ve laboratuvar bulguları sistem organ sınıfına göre aşağıda sıralanmıştır.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100, < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000, < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000, < 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubunda advers reaksiyonlar (azalan) şiddet yoğunluğuna göre sıralanmıştır.

Pazarlama sonrası deneyimden bildirilen advers reaksiyonlara ve laboratuvar bulgularına ADR sıklığını uygulamak mümkün olmadığı takdirde “bilinmiyor” olarak sıralanmaktadır.

Hipertansiyonda Advers İlaç Reaksiyonları

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Hemoglobin azalması, hematokrit azalması, nötropeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Serum hastalığı dahil olmak üzere hipersensitivite

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Serum potasyum artışı, hiponatremi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Vaskülit

Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Karın ağrısı

Hepato-biliyer hastalıklar

Bilinmiyor: Serum bilirubin artışı dahil olmak üzere karaciğer fonksiyon değerlerinde artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyoödem, deri döküntüsü, kaşıntı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku hastalıkları

Bilinmiyor: Miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıklar

Bilinmiyor: Renal yetmezlik ve bozukluk, serum kreatinin yüksekliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Halsizlik

Hipertansif hastalardaki klinik çalışmalar sırasında, çalışma ilacıyla herhangi bir nedensel ilişki olup olmamasından bağımsız olarak aşağıdaki olaylar da gözlenmiştir: Artralji, asteni, sırt ağrısı, ishal, baş dönmesi, baş ağrısı, insomnia, libido azalması, bulantı, ödem, farenjit, rinit, sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonu, viral enfeksiyonlar.

Miyokard infarktüsü sonrası ve/veya Kalp yetmezliği

Miyokard infarktüsü sonrası ve/veya kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan kontrollü klinik çalışmalarda gözlenen güvenlik profili hipertansif hastalarda gözlenen genel güvenlik profilinden farklılık göstermektedir. Bunun nedeni altta yatan hastalıklar olabilir. Miyokard infarktüsü sonrası ve/veya kalp yetmezliği olan hastalarda görülen advers reaksiyonlar aşağıda sıralanmıştır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Serum hastalığı dahil olmak üzere hipersensitivite

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperkalemi

Bilinmiyor: Serum potasyum artışı, hiponatremi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, postural baş dönmesi

Yaygın olmayan: Senkop, baş ağrısı

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon

Bilinmiyor: Vaskülit

Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı, ishal

Hepato-biliyer hastalıklar

Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyon değerlerinde yükselme

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjiyoödem

Bilinmiyor: Deri döküntüsü, kaşıntı

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku hastalıkları

Bilinmiyor: Miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Renal yetmezlik ve bozukluk

Yaygın olmayan: Akut renal yetmezlik, serum kreatinin yüksekliği

Bilinmiyor: Kan üre azotunda artış

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Asteni, halsizlik

Miyokard infarktüsü sonrası ve/veya kalp yetmezliği olan hastalardaki klinik çalışmalar sırasında, çalışma ilacıyla herhangi bir nedensel ilişki olup olmamasından bağımsız olarak aşağıdaki olaylar da gözlenmiştir: Artralji, karın ağrısı, sırt ağrısı, insomnia, libido azalması, nötropeni, ödem, farenjit, rinit, sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonu, viral enfeksiyonlar.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı dozda AUROVALS kullanılması bilinç kaybına, dolaşım kollapsı ve/veya şoka yol açabilen hipotansiyon, bradikardi ve hiperkalemi ile sonuçlanabilir. Eğer hasta ilacı yeni almışsa hemen kusturulmalıdır. Aksi takdirde intravenöz serum fizyolojik infüzyonu uygulanır. Eğer hipotansiyon gelişmişse hasta sırtüstü yatırılır ve volüm düzeltilir.

Valsartanın vücuttan hemodiyalizle uzaklaştırılma olasılığı yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin II antagonistleri

ATC kodu: C09C A03

Anjiyotensin I (AT₁), ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) etkisiyle anjiyotensin II (AT₂)'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktif hormonudur. Anjiyotensin II çeşitli dokuların hücre membranlarıdaki spesifik reseptörlere bağlanır. Özellikle kan basıncının hem doğrudan, hem de dolaylı yoldan düzenlenmesi olmak üzere, çok çeşitli fizyolojik etkilere sahip olan anjiyotensin II, güçlü vazokonstriktör etkisi nedeniyle doğrudan pressör cevaba yol açar. Ayrıca vücutta sodyum tutulmasını ve aldosteron salgılanmasını artırır.

Valsartan oral yoldan aktif, güçlü ve spesifik bir anjiyotensin II (Ang II) reseptör blokörüdür. Anjiyotensin II'nin bilinen etkilerinden sorumlu olan AT₁ reseptör alt-tipini selektif olarak etkiler. Valsartan ile AT₁ reseptör blokajından sonra yükselen anjiyotensin II plazma seviyeleri, bloke olmayan ve AT₁ reseptörlerin etkisini ortadan kaldırıyor gibi görünen AT₂ reseptörlerini stimüle eder. AT₁ reseptöründe hiçbir kısmi agonist aktiviteye sahip olmayan valsartanın bu reseptöre olan ilgisi, AT₂ reseptörüne olan ilgisinden çok daha fazladır (yaklaşık 20 000 misli).

Valsartan, anjiyotensin I'i II'ye dönüştüren ve bradikinini parçalayan, kininaz II olarak da bilinen, anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ADE) inhibe etmez. ADE üzerinde etkili olmamaları ve ayrıca ne bradikinini, ne de P maddesini güçlendirici etki göstermemeleri nedeniyle, anjiyotensin II reseptör blokörlerinin öksürükle ilişkisi yoktur. Valsartanın bir ADE inhibitörüyle karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda kuru öksürük görülme sıklığı valsartan grubunda, ADE inhibitörü kullanan gruba kıyasla anlamlı şekilde (p<0.05) daha düşük olmuştur (% 2.6'ya karşılık 7.9). ADE inhibitörü kullanırken kuru öksürük şikayetleri olan hastalar üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, valsartan kullanan hastaların %19.5'inde, tiyazid grubundan bir diüretik kullanan hastaların %19.0'unda ve bir ADE inhibitörü alan hastaların ise % 68.5'inde öksürük görülmüştür (p<0.05). Valsartan, diğer hormon reseptörlerine veya kardiyovasküler düzenlemede önemli olduğu bilinen iyon kanallarına bağlanmaz veya bunları bloke etmez.

Hipertansiyon

Hipertansiyon hastalarına AUROVALS verilmesi, nabız sayısında değişiklik yapmaksızın, kan basıncını azaltır.

Hastaların çoğunda, bir tek oral dozun verilmesinden sonra, 2 saat içerisinde antihipertansif etki başlar ve 4-6 saat içerisinde doruk düzeye yükselir. Antihipertansif etki dozun

verilmesinden sonra 24 saat boyunca devam eder. Tekrarlanan dozlar kullanıldığı zaman, kan basıncında maksimal azalma, hangi doz kullanılırsa kullanılsın, genellikle 2-4 hafta içerisinde elde edilir ve uzun süreli tedavi sırasında aynı şekilde devam eder. Valsartan, hidroklorotiyazid ile birlikte kullanıldığında kan basıncında önemli bir ek düşüş sağlanır.

AUROVALS kullanımına birdenbire son verildiğinde rebound hipertansiyon veya başka bir klinik advers olay görülmemiştir.

Hipertansif hastalarda yapılan çoklu doz çalışmalarında valsartanın total kolesterol, açlık trigliseridleri, açlık serum glikozu veya ürik asit düzeylerine kayda değer etkileri görülmemiştir.

Kalp yetmezliği

Hemodinamik ve Nörohormonlar. Pulmoner kapiller basıncı 15 mmHg veya daha yüksek olan, NYHA sınıf II, III veya IV kalp yetmezliği vakalarının katıldığı 2 kısa süreli, kronik tedavi çalışmasında, hemodinamik parametreler ve plazmadaki nörohormon düzeyleri ölçülmüştür. Bunlardan, kronik olarak ADE inhibitörü kullanan hastaların yer aldığı bir çalışmada, ADE inhibitörüyle birlikte verilen tek veya çoğul valsartan dozları, hemodinamik parametrelerde ve bu arada pulmoner kapiller basınçta, pulmoner arter diastolik basıncında ve sistolik kan basıncında düzelmeye sağlamıştır. 28 günlük tedaviden sonra plazma aldosteron ve plazma noradrenalin düzeyleri azalmıştır. Yalnızca önceki 6 ay içerisinde ADE inhibitörü kullanmamış olan hastaların katıldığı ikinci çalışmada ise valsartan; 28 gün devam eden tedavi sonunda pulmoner kapiller basınçta, sistemik damar direncinde, kalp dakika hacminde ve sistolik kan basıncında anlamlı düzelmeye sağlamıştır. Uzun süreli valsartan kalp yetersizliği çalışmasında (Val-HeFT), valsartan grubundaki plazma norepinefrin ve beyindeki natriüretik peptid düzeyleri, plasebo grubuna göre başlangıca kıyasla anlamlı şekilde azalmıştır.

Morbidite ve mortalite: Val-HeFT çalışması, valsartanın; standart kalp yetmezliği tedavisi gören, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 ve sol ventrikülün diastol sırasındaki iç çapı >2.9 cm/m² olan, NYHA sınıf II (%62), sınıf III (%36) veya sınıf IV (%2) kalp yetmezliği vakalarında morbidite ve mortalite üzerindeki etkisini plaseboyla karşılaştıran, kontrollü, çok-uluslu, randomize bir çalışmadır. Bu çalışmaya 16 ülkeden katılan 5010 hasta; ADE inhibitörleri (%93), diüretikler (%86), digoksin (%67) ve beta-blokör (%36) dahil standart kalp yetmezliği tedavisine ilave olarak valsartan ya da plasebo kullanmak üzere rasgele gruplandırılmıştır. Hastaların ortalama yaklaşık 2 yıl izlendiği bu çalışmada kullanılan günlük Valsartan dozu, ortalama 254 miligramdır. Val-HeFT çalışmasında; bütün nedenlere bağlı mortaliteyle (ölüme kadar geçen süre); hastanın ölmesi, reanimasyonla hayata döndürüldüğü ani kardiyak ölümün gerçekleşmesi, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılması veya hasta hastaneye yatırılmasa da, en az 4 saat süreyle intravenöz inotrop ya da vazodilatör ilaçlar kullanılması şeklinde tanımlanan kalp yetmezliği morbiditesi (ilk morbidite olayına kadar geçen süre) olmak üzere, 2 primer sonlanım noktası üzerinde durulmuştur. Bütün nedenlere bağlı mortalite, valsartan ve plasebo gruplarında birbirine yakın olmuş; buna karşılık valsartan grubundaki morbidite, plasebo grubuna kıyasla anlamlı olarak %13.2 azalmıştır. Valsartanla sağlanan başlıca fayda, kalp yetersizliği nedeniyle ilk hastaneye yatırılmaya kadar geçen zamanda % 27.5 azalma şeklinde olmuştur. Bu faydalar en çok, ADE inhibitörü ya da beta-blokör kullanmayan hastalarda elde edilmiştir. Buna karşılık beta blokör, ADE inhibitörü ve ARB (anjiotensin II reseptör blokörü), valsartandan oluşan üçlü kombinasyon tedavisi olan hastalardaki risk oranları, plasebo lehine olmuştur. Alt-grup analizlerinin yorumlanması kolay olmayabilir ve bütün bunların gerçek farkları mı yansıttığı, yoksa şans eseri olarak mı ortaya çıktığı bilinmemektedir. Ölüm oranının artmadığı hastalarda yapılan VALIANT benzeri diğer çalışmalar (Miyokard enfarktüsü sonrası bölümüne bakınız) üçlü kombinasyonlar hakkındaki kaygıları azaltmıştır.

Efor toleransı ve kapasitesi: Her zamanki kalp yetmezliği tedavisine ilave olarak kullanılan valsartanın, sol ventrikül disfonksiyonu (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < %40) olan NYHA sınıf II, III ve IV vakalarda efor toleransı üzerindeki etkisi, Modifiye Naughton Protokolü kullanılarak değerlendirilmiştir. Efor süresinin bütün tedavi gruplarında, başlangıca kıyasla uzadığı; bu süredeki ortalama artışların, aradaki fark istatistik anlam düzeyine ulaşmamış bile olsa valsartan grubunda, plaseboya kıyasla daha fazla olduğu görülmüştür. Efor süresindeki en fazla uzama, ADE inhibitörü kullanmayan hastalarda görülmüş ve bu grupta valsartanla elde edilen süre uzaması, plaseboyla elde edilenin 2 katı olmuştur. Çalışma başlangıcından önce en az 3 aydır ADE inhibitörü kullanan ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%45 olan NYHA sınıf II ve III kalp yetmezliği vakalarında valsartanın efor kapasitesi üzerindeki etkisi, 6 dakikalık yürüme testi kullanılarak enalapril ile karşılaştırılmıştır. Alınan sonuçlar, günde 80-160 mg arasında değişen valsartan dozlarının, daha önce ADE inhibitörü tedavisiyle stabilize olan ve doğrudan doğruya valsartan ya da enalapril kullanmaya başlayan hastalarda 6 dakikalık yürüme testiyle ölçülen efor kapasitesi üzerinde en az, günde 5-10 mg enalapril kadar etkili olduğunu göstermiştir.

NYHA sınıfı, Belirti ve Semptomlar, Yaşam Kalitesi, Ejeksiyon fraksiyonu: Val-HeFT çalışmasında, valsartanla tedavi edilen hastaların NYHA sınıfında; dispne, yorgunluk ödem ve ral dahil kalp yetersizliği belirti ve semptomlarında plaseboya kıyasla anlamlı düzelmeler elde edilmiştir. Minnesota Living with Heart Failure anketiyle belirlenen yaşam kalitesi puanının başlangıçtan bitişe gösterdiği değişiklik, valsartan kullanan hastaların yaşam kalitesinin, plasebo kullananlardan daha iyi olduğunu göstermiştir. Valsartanla tedavi edilen hastaların ejeksiyon fraksiyonu, plasebo kullananlara kıyasla; başlangıç değeriyle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde artmış, sol ventrikülün diastol sırasındaki iç çapı anlamlı şekilde kısalmıştır.

Miyokard infarktüsü sonrası

VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion); akut miyokard infarktüsü gelişen ve konjestif kalp yetersizliğine ait belirtiler, semptomlar veya radyolojik kanıtlar ve/veya sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna ait kanıtları (ejeksiyon fraksiyonu radyoizotop ventrikülografisiyle ölçüldüğünde <%40. ekokardiyografiyle veya kontrastlı ventrikül anjiyografisiyle ölçüldüğünde < %35) olan 17,703 hastanın katıldığı, randomize, kontrol grubuna yer veren, çift-kör bir çalışmadır. VALIANT çalışmasına katılan hastalar, miyokard infarktüsüne ait semptomların ortaya çıkmasından 12 saatle 10 gün arasında değişen bir süre sonra valsartan (günde 2 defa 20 miligramla başlanan ve en fazla günde 2 defa 160 mg olmak üzere tolere edilen en yüksek doza kadar artırılan dozlarda), bir ADE inhibitörü olan kaptopril (günde 3 defa 6,25 miligramla başlanan ve en fazla günde 3 defa 50 mg olmak üzere tolere edilen en yüksek doza kadar artırılan) veya bunların kombinasyonunu kullanmak üzere 3 tedavi grubundan birine rasgele ayrılmıştır.

Kombinasyon grubunda, valsartan dozu günde iki kere 20 mg'dan, günde iki kere maksimum 80 mg'a kadar tolere edilen en yüksek doza çıkarılmış; kaptopril tedavisi monoterapi ile aynı dozlarda uygulanmıştır. Ortalama iki yıl tedavi uygulanmıştır. Monoterapi grubunda ortalama 217 mg'lık bir günlük Valsartan dozu uygulanmıştır. Başlangıç tedavisi asetilsalisilik asit (%91), beta-blokör (%70), ADE inhibitörü (%40), trombolitik (%35) ve statinleri (%34) kapsamıştır. İncelenen popülasyonun %69'unu erkek hastalar, %94'ünü beyaz ırktan hastalar ve %53'ünü de 65 yaş ve üzeri hastalar oluşturmuştur. Primer son nokta tüm nedenlere bağlı mortaliteye kadar geçen süre olarak tayin edilmiştir.

Valsartan, miyokard infarktüsü sonrası bütün nedenlere bağlı mortalitenin azaltılmasında kaptopril kadar etkili olmuştur. Bütün nedenlere bağlı mortalite, her 3 tedavi grubunda da

birbirine yakın (valsartan monoterapisiyle %19.9, kaptopril monoterapisiyle %19.5, valsartan + kaptopril kombinasyonu ile %19.3) olmuştur. Valsartan ayrıca kardiyovasküler mortalitenin azaltılmasında, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılmaya, tekrarlayan miyokard enfarktüsünde, geri döndürülmüş kardiyak arreste ve ölümcül olmayan felçte (ikincil kompozit son noktada) etkilidir ve bunların gelişmesi için gerekli süreyi uzatmakta ayrıca etkilidir.

Bu çalışma aktif kontrollü (kaptopril) bir çalışma olduğu için, valsartanın plaseboya karşı performansını değerlendirmek üzere, tüm nedenlere bağlı mortalitenin ilave bir analizi gerçekleştirilmiştir. Geçmiş referans miyokard infarktüsü çalışmalarının (SAVE, AIRE ve TRACE) bulguları kullanıldığında, valsartanın hesaplanan etkisi kaptoprilin etkisinin %99.6'sını muhafaza etmiştir (%97.5 GA=%60-139). Valsartanın kaptopril ile kombinasyonu tek başına kaptopril tedavisine kıyasla ilave bir fayda sağlamamıştır. Yaş, cinsiyet, ırk, başlangıç tedavileri ya da temelde var olan hastalıklara dayalı olarak tüm nedenlere bağlı mortalitede herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Beta blokörler valsartan + kaptopril kombinasyonu, tek başına valsartan ya da tek başına kaptopril ile birlikte uygulandığında, tüm nedenlere bağlı mortalite ya da kardiyovasküler mortalite ya da morbiditede herhangi bir farklılık görülmemiştir. Çalışma ilacı tedavisinden bağımsız olarak, mortalitenin beta blokör verilmeyen hasta grubunda daha yüksek olduğu gözlenmiş ve bu, beta blokör tedavisinin bu popülasyonda bilinen faydalarının bu çalışmada da muhafaza edildiğini akla getirmiştir. Ayrıca, valsartan + kaptopril kombinasyonunun, valsartan monoterapisinin ve kaptopril monoterapisinin faydalan beta blokörler tedavi edilen hastalarda da sürdürülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Valsartan, beyaz ya da soluk beyaz renkte tozdur. Etanol ve metanolde çözünür, suda ise az çözünür.

Emilim:

Oral kullanım sonrası valsartan hızla emilir; ancak emilen miktar çok değişik olabilir. Valsartanın ortalama mutlak biyoyararlanımı %23'tür. Dozdan 8 saat sonraki plazma konsantrasyonları, ilacı aç karnına veya tok karnına alan kişilerde birbirine yakın olmasına rağmen, AUROVALS yemeklerle birlikte alındığında, plazma konsantrasyonu/zaman eğrisinin altındaki alan (AUC değeri) yaklaşık % 40 azalır. AUC değerindeki bu azalmaya, terapötik etkide klinik önemi olan bir azalma eşlik etmez ve bu yüzden de AUROVALS, yemeklerde veya aç karnına alınabilir.

Dağılım:

İntravenöz uygulamanın ardından valsartan, kararlı durumdaki dağılım hacmi yaklaşık 17 litre olup, valsartanın dokulara kapsamlı şekilde dağılmadığını göstermektedir. Başlıca serum albümini olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda (% 94-97) bağlanır.

Biyotransformasyon:

Valsartan, dozun sadece %20'si metabolit olarak atıldığından, yüksek oranda biyotransformasyona uğramaz. Düşük konsantrasyonlarda plazmada bir hidroksi metaboliti tespit edilmiştir (valsartan EAA'sının %10'undan az). Bu metabolit farmakolojik olarak aktif

değildir.

Eliminasyon:

Valsartan, çok üslü bir yıkılma kinetiğine sahiptir ($t_{1/2}$ alfa < 1 saat ve $t_{1/2}$ beta yaklaşık 9 saat). Valsartan öncelikli olarak dışkı (dozun yaklaşık %83'ü) ve idrar yoluyla (dozun yaklaşık %13'ü) büyük ölçüde değişmemiş ilaç olarak atılır. İntravenöz uygulamanın ardından, valsartanın plazma klerensi yaklaşık 2 L/saat ve renal klerensi 0.62 L/saattir (toplam klerensin yaklaşık %30'u). Valsartanın yarı ömrü 6 saattir.

Valsartanın kalp yetersizliği olan hastalardaki ortalama pik konsantrasyonu zamanının ve eliminasyon yarı ömrünün, sağlıklı gönüllülerdekine benzer olduğu gözlenmiştir. Valsartanın AUC ve C_{max} değerleri doğrusal artış gösterir ve klinik doz aralığının üzerindeki artan dozda (günde iki defa 40 ila 160 mg) hemen hemen orantılıdır. Ortalama akümülyasyon faktörü yaklaşık 1.7'dir. Valsartanın oral yolla alımını takiben görünür klerensi yaklaşık olarak 4.5 L/h'dir. Kalp yetersizliği olan hastalarda yaş, görünür klerensi etkilemez.

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum:

Valsartanın farmakokinetiği, test edilen dozlarda doğrusaldır. Tekrarlanan kullanımda valsartanın farmakokinetiğinde değişiklik olmaz ve günde bir doz alındığında valsartan, vücutta pek az birikir. Kadınlardaki ve erkeklerdeki plazma konsantrasyonları birbirine benzerdir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda:

Bazı yaşlılarda, valsartan sistemik düzeylerinin gençlerdekinden biraz daha yüksek olduğu gözlenmiştir; ancak bunun, klinikte herhangi bir önem taşıdığı gösterilmemiştir.

Pediyatrik:

Tekli valsartan süspansiyon dozu verilen 26 pediyatrik hipertansif hastada (1-16 yaş arasında) yapılan bir çalışmada (ortalama: 0.9 ila 2 mg/kg, maksimum 80 mg'lık doz ile) valsartanın klirensi (litre/saat/kg) 1-16 yaş arasında benzer olup, aynı formülasyonu kullanan yetişkinlerine benzerdir.

Böbrek yetmezliği:

Renal klerensi total plazma klerensinin ancak %30'u kadar olan bir maddeden beklendiği şekilde, böbrek fonksiyonlarıyla sistemik valsartan düzeyleri arasında herhangi bir bağlantı görülmemiştir. Bu nedenle de böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Diyaliz uygulanmakta olan hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ancak valsartan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından vücuttan diyalizle uzaklaştırılması beklenmez.

Karaciğer yetmezliği:

Emilen dozun %70 kadarı, başlıca değişikliğe uğramamış bileşik olarak safraya salgılanır. Valsartan, geniş kapsamlı biyotransformasyona uğramaz ve beklendiği gibi sistemik valsartan düzeyleriyle karaciğer yetmezliği derecesi arasında bağlantı yoktur. Bu nedenle de, safra kökenli olmayan ve kolestaz görülmeyen karaciğer yetmezliği vakalarında, valsartan dozunun ayarlanmasına gerek yoktur. Safra sirozu veya safra obstrüksiyonu olan hastalarda,

valsartanın AUC değerinin yaklaşık ikiye katlandığı gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Muhtelif hayvan türlerinde gerçekleştirilen çeşitli klinik öncesi ilaç emniyeti çalışmalarında, insanlarda terapötik valsartan dozu kullanımını dışlayacak bir bulguya rastlanmamıştır. Klinik öncesi güvenlik çalışmalarında, sıçanlarda yüksek valsartan dozları (200 ila 600 mg/kg) alyuvar parametrelerinde (eritrositler, hemoglobin, hematokrit) düşüşe ve renal hemodinamik değişikliği bulgularına (plazma üre düzeyinde hafif yükselme, renal tübüler hiperplazi ve erkeklerde bazofili) neden olmuştur. Sıçanlara uygulanan bu dozlar, mg/m² bazında insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 6 ve 18 katıdır (hesaplamalarda bir oral doz 320 mg/gün ve hasta kilosu 60 kg varsayılmaktadır). Benzer dozlar uygulanan marmosetlerde, özellikle böbreklerde, üre ve kreatinin düzeylerinde artmayı da içeren bir nefropatiye dönüşen benzer, ancak daha şiddetli olduğu düşünölen değişiklikler saptanmıştır. Ayrıca her iki türde renal jukstaglomeröler hücrelerde hipertrofi de gözlenmiştir. Tüm bu değişikliklere özellikle marmosetlerde uzun süreli hipotansiyon meydana getiren valsartanın farmakolojik etkisinin neden olduğu düşünölmektedir. İnsanlarda valsartanın terapötik dozları için renal jukstaglomeröler hücre hipertrofinin anlamlı olmadığı düşünölmektedir. Fareler, sıçanlar ve tavşanlarla yapılan embriyofötal gelişim çalışmalarında (Segment II), sıçanlarda ≥200 mg/kg/gün ve tavşanlarda ≥ 10 mg/kg/gün valsartan dozları ile maternal toksisiteye bağlı olarak fötotoksitesite gözlenmiştir. Bir peri-postnatal gelişim toksisitesi çalışmasında (Segment III), gebeliğin son üç aylık döneminde ve laktasyon sırasında 600 mg/kg valsartan verilen farelerin yavrularında sağ kalma oranının hafifçe azaldığı ve gelişmede hafif bir gecikmenin ortaya çıktığı görölmüştür (Bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon). Klinik öncesi ilaç emniyeti konusundaki başlıca bulgular, bileşiğin farmakolojik etkisine bağlanmaktadır ve bunların klinikte ortaya konulabilecek bir önem taşıdığı gösterilmemiştir.

Sıçanlarda mutajenisite, klastojenisite, anormal üreme performansı veya farelerde ve sıçanlarda karsinogenisite bulgusuna rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristal selüloz (PH-101, PH-102),
Laktoz monohidrat,
Krospovidon,
Kolloidal susuz silika
Magnezyum stearat,
Hipromelloz (5cps),
Sodyum lauril sülfat,
Talk,
Kullanıma hazır kaplama maddesi (sarı) (Hipromelloz 6cPs (E464), titanyum dioksit (E171), makrogol 8000, kırmızı demir oksit (E172), sarı demir oksit (E172)).

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf PVC/Aclar- Alüminyum folyo blister ambalajda.

28 veya 84 Film Kaplı Tablet içeren blister ambalaj.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Aurobindo İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti
Eğitim mah. Poyraz Sok. Sadıkoğlu Plaza 5 No 27
Kadıköy/İstanbul
Türkiye
T: 0216-348-10-76
F: 0216-348-17-68
www.aurobindo.com

8. RUHSAT NUMARASI

2014/273

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.04.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ